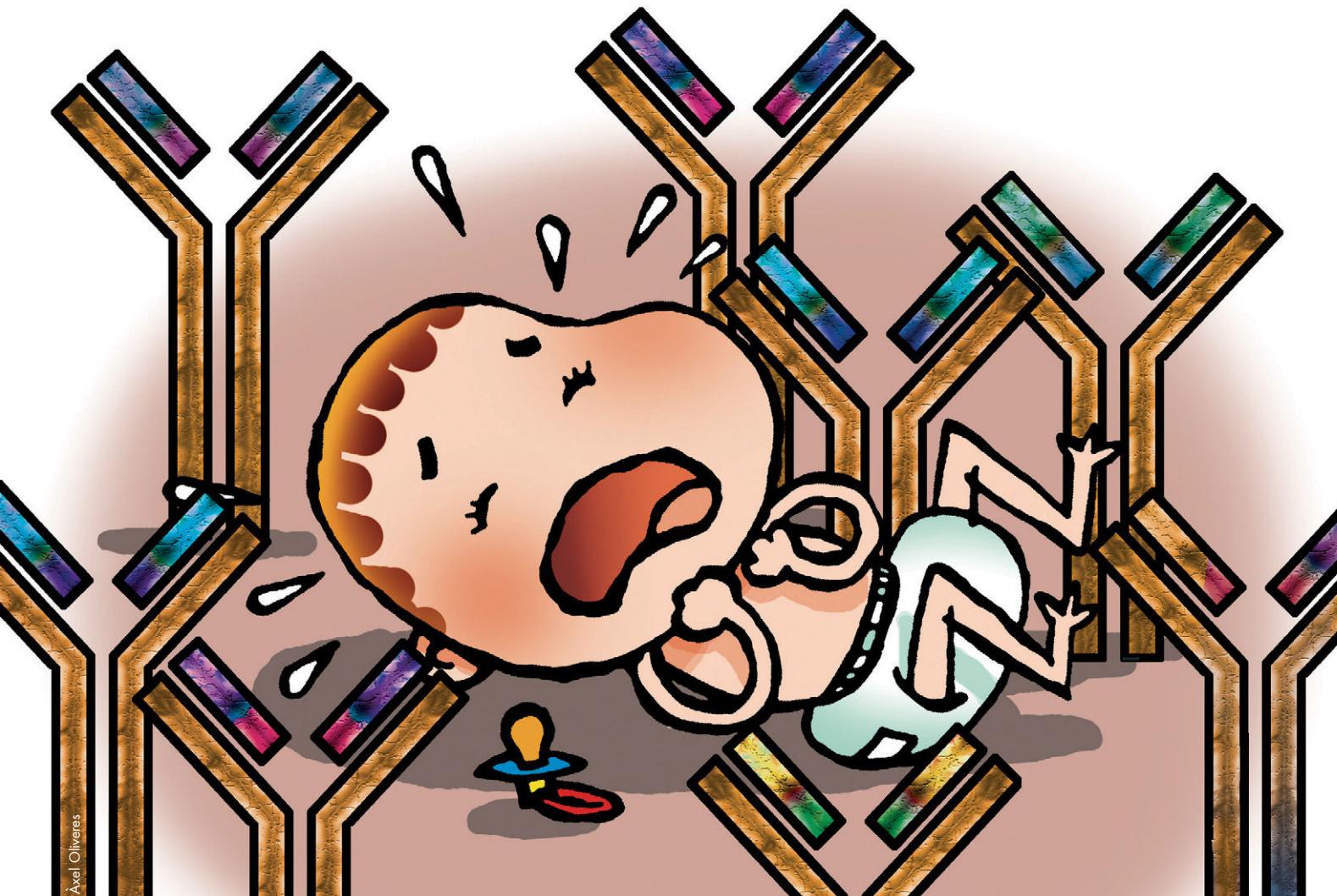


Estudio inmunológico de las inmunodeficiencias fundamentalmente de anticuerpos

GUMERSINDO FONTÁN-CASARIEGO Y M. CRUZ GARCÍA-RODRÍGUEZ

Unidad de Inmunología. Hospital La Paz. Madrid. España.

gfontan.hulp@salud.madrid.org; mcruzgarcia.hulp@salud.madrid.org



Puntos clave

Las inmunodeficiencias, fundamentalmente de anticuerpos (IFA) son las inmunodeficiencias primarias más frecuentes y, por lo tanto, las que más probabilidad tienen de ver los pediatras.

La clínica dominante de las IFA consiste en infecciones bacterianas de repetición, y los principales órganos de choque son el sistema respiratorio y el digestivo.

Ante la sospecha de IFA, debe de pedirse, en principio, un hemograma y unas inmunoglobulinas (Ig) séricas.

Tanto el hemograma, como las cifras de las Ig séricas, deben de valorarse dentro del contexto de la edad del paciente, incluso de su edad gestacional.

Las IFA no son la única causa, ni tan siquiera la más frecuente, de un síndrome infeccioso de repetición, por lo que siempre es necesario un cuidadoso diagnóstico diferencial.

Las inmunodeficiencias fundamentalmente de anticuerpos (IFA) son las inmunodeficiencias primarias (IDP) causadas por una producción de anticuerpos nula o muy disminuida, los cuales están mediados al menos por una clase o subclase de inmunoglobulina (Ig). Por lo general, se deben a un defecto intrínseco en el linfocito B, aunque es posible que algunas de ellas se deban a defectos en las células necesarias para la diferenciación de los linfocitos B, como son los linfocitos T o las células accesorias¹.

Son, con mucho, las más frecuentes de todas las IDP, aproximadamente un 70% del total². Las IFA no siempre dan lugar a sintomatología clínica. Así, las más frecuentes de todas ellas, la deficiencia de la IgA sérica, que afecta a un 0,2-0,3% de la población, suele ser asintomática y su diagnóstico, fortuito. Periódicamente, un grupo de expertos de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología se reúne para clasificar las IDP. La última clasificación se publicó en el año 2004 y en la tabla 1 se muestra un resumen de la clasificación de las IFA³. Por ser las más frecuentes, son las que el pediatra tiene más posibilidades de ver en la consulta, que con frecuencia tiene que hacer el diagnóstico de sospecha.

Clínica

La deficiencia aislada de IgA, la de las subclases de IgG, la delección de genes de cadenas pesadas y la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia suelen ser asintomáticas y su diagnóstico es, con frecuencia, fortuito⁴. Los otros cuadros referidos en la tabla 1 dan lugar a infecciones de repetición. Estas infecciones no sólo son más frecuentes de lo habitual, sino que además pueden ser más graves, presentar complicaciones infrecuentes y necesitar tratamientos más intensos y prolongados. Los microorganismos más comunes son las bacterias encapsuladas⁵, en especial los neumococos, los estafilococos y *Haemophilus*. La incidencia de micosis es similar a la de la población inmuno-competente, al igual que la incidencia de enfermedades virales, salvo para enterovirus⁶ y en algún caso también de herpesvirus. La incidencia de enfermedades autoinmunes es mayor de lo esperado (artritis reumatoide, lupus eritematoso, tiroiditis, anemias, trombopenias y neutropenias), incluso en la deficiencia de IgA. También la frecuencia de tumores está aumentada, en especial el carcinoma gástrico, las leucemias y los linfomas⁷⁻⁹.

En la mayoría de los casos, el comienzo de la clínica suele ser hacia el año de vida, aunque a veces pueden permanecer asintomáticos hasta los 3 o 4 años. El síndrome variable común puede aparecer a cualquier edad. En este síndrome, la clínica autoinmune puede predominar sobre la infecciosa.

En algunos pacientes afectados de las IFA, que citábamos como asintomáticos y sin que sepamos qué les diferencia de los que presentan manifestaciones clínicas, pueden aparecer infecciones respiratorias recurrentes o enfermedades autoinmunes. La incidencia de celiaquía en la deficiencia de IgA, es unas 3 veces mayor de lo esperado¹⁰.

Diagnóstico

La historia clínica debe de hacer especial hincapié en las manifestaciones infecciosas: la edad de inicio, la localización de

las infecciones, los microorganismos, las complicaciones, la respuesta al tratamiento, etc., así como en el caso de la existencia de enfermedades autoinmunes. Al ser muchas de estas enfermedades hereditarias, hay que investigarse posibles antecedentes familiares. En la exploración debe investigarse, con especial atención, el sistema linfóide periférico (ausencia de tejidos, adenomegalias y esplenomegalia)¹¹.

Es conveniente recordar que los niños con un sistema inmune normal tienen una media de 7 infecciones respiratorias anuales durante los primeros 10 años de vida, así como 2-3 gastroenteritis anuales durante los 3 primeros años, y el número de otitis durante este período puede ser de hasta 6 episodios. Además, los niños que van a guarderías o que tienen hermanos mayores en ellas pueden tener todavía más infecciones anuales durante 1-2 años. Es labor del pediatra considerar si el número de infecciones que presenta un niño está dentro de lo que puede considerarse normal para su edad o bien puede considerarse patológico.

Ni las IFA ni las IDP son la única causa de un síndrome infeccioso de repetición, ni tan siquiera son la causa más frecuente. En la tabla 2, se resumen otras enfermedades que han de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial^{12,13}. Tampoco las IFA son la única causa de hipogammaglobulinemia. En la tabla 3 se resumen otras causas, que han de considerarse en el diagnóstico diferencial.

Al ser muchas de las IFA enfermedades genéticas, tras el diagnóstico de un caso es conveniente hacer estudios en sus familiares en primer grado, incluso aunque sean asintomáticas.

Diagnóstico de laboratorio

Todo estudio de sospecha de una IDP debe comenzar con la petición de un hemograma y unas Ig séricas¹⁴. Ambas pruebas deben siempre de valorarse en el contexto de la edad del paciente. Las IFA no presentan linfopenia, pero una neutropenia puede ser el primer signo de una agammaglobulinemia, tanto la ligada al cromosoma X como las autosómicas recesivas. El recién nacido a término tiene, en sangre de cordón, valores de IgG similares a los de su madre, mientras que la IgA y la IgM presentan valores muy bajos o indetectables, ya que ninguna de ellas atraviesa la placenta, lo que sí hace la IgG. La IgG de origen materno, se cataboliza con una vida media de 24 días, mientras que la producción de IgG por el neonato es lenta y depende de los estímulos antigenicos que reciba. A los 4-6 meses de vida, se produce la hipogammaglobulinemia fisiológica, en la que no es infrecuente encontrar tasas de IgG < 300 mg/dl. En pre-terminos, las cifras pueden ser todavía más bajas, ya que el paso trasplacentario de la IgG se realiza fundamentalmente en el tercer trimestre gestacional. La deficiencia aislada de IgA, definida como valores de esta Ig < 5 mg/dl, no debe de diagnosticarse antes de los 4 años, ya que antes de esta edad puede ser transitoria.

En caso de apreciarse una hipogammaglobulinemia, es necesario descartar otras causas de hipogammaglobulinemia y es siempre útil pedir un proteinograma para descartar pérdida proteica. Por otra parte, unas cifras de Ig normales no descartan la existencia de una IFA. Si la clínica es sugerente, es conveniente determinar los títulos de anticuerpos naturales, co-

Tabla 1. Deficiencias fundamentalmente de anticuerpos (IUIS 2004)

Enfermedad	Células B circulantes	Ig séricas	Herencia	Defecto genético
1. Agammaglobulinemia ligada al sexo	Ausentes o muy disminuidas	Todas disminuidas	LX	Mutaciones en BTK
2. Agammaglobulinemia autosómica recesiva	Ausentes o muy disminuidas	Todas disminuidas	AR	Mutaciones en μ , Ig α , $\lambda 5$, BLNK o <i>LRRC8</i>
3. Delecciones en el gen de la cadena pesada	Normal o bajas	Alguna subclase de IgG, IgA o IgE ausente	AR	Delección en 14q32
4. Deficiencia de cadena κ	Normal	Ig κ disminuida. Respuesta de Ac normal o disminuida	AR	Mutaciones puntuales en el cromosoma 2p11
5. Deficiencia AID	Normal	IgG e IgA disminuidas	AR	Mutaciones en gen AID
6. Deficiencia UNG	Normal	IgG e IgA disminuidas	AR	Mutaciones en gen UNG
7. Deficiencia ICOS	Disminuidas	Todas disminuidas	AR	Mutaciones en gen ICOS
8. Inmunodeficiencia	Normal o bajas	Disminución de IgG y, frecuentemente, de IgA e IgM	Variable	Variable. Sin determinar común variable
9. Deficiencia selectiva de Ig				
a) Deficiencia de subclases de IgG	Normal o inmaduras	Disminución de una o más subclases de IgG	Desconocida	Defecto en diferenciación de isótipos
b) Deficiencia de IgA	Normal o disminución de células IgA+	Disminución de IgA1 e IgA2	Variable	Defecto en la diferenciación terminal de las células IgA+
10. Deficiencia de Ac específicos	Normal	Normal	Desconocida	Desconocido
11. Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	Normal	IgG e IgA disminuidas	Desconocida	Defecto en diferenciación: retraso en la maduración de las células T cooperadoras

Ig: inmunoglobulina; BTK: tirosincinasa de Bruton; Ac: anticuerpos.

Tabla 2. Enfermedades que cursan con infecciones recurrentes

Asma
Fibrosis quística
Reflujo gastroesofágico
Anomalías ciliares
Cuerpos extraños
Cardiopatías
Malnutrición
Diabetes
Sobrecrecimiento bacteriano
Estenosis uretral y ureteral
Prematuridad
Reinfección continua
Eccema
Quemaduras
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Inmunodepresores
Radiación
Catéteres
Uremia
Etc.

mo las isohemaglutininas, o inducidos, como son los anticuerpos antitetánicos o antidiftéricos. En niños mayores de 3 años, se debe valorar también la formación de anticuerpos antipolisacáridos. En muchos casos, es necesario revacunar y medir los títulos de anticuerpos pre y posvacunación¹⁵. La interpretación de estos datos no es sencilla y deben realizarla especialistas con experiencia.

El diagnóstico diferencial más difícil es con otras IDP. Las inmunodeficiencias combinadas de linfocitos T y B presentan, por lo general, linfopenia e infecciones por microorganismos oportunistas, pero otras IDP, como las de inmunidad innata, tienen un diagnóstico diferencial más difícil, así como también el estudio en el laboratorio.

Para un diagnóstico correcto de las IFA, así como de cualquier otra IDP, se requiere un laboratorio de inmunología especializado. En éste, deben determinarse si los linfocitos B están en número correcto o no¹⁶, determinar la funcionalidad de estas células y descartar otras IDP con fenotipo similar o parecido. En la gran mayoría de los casos, el diagnóstico seguro pasa por el diagnóstico molecular, que puede ser esencial para el pronóstico, el consejo genético y el tratamiento¹⁷. Así, en un varón con agammaglobulinemia y ausencia de linfocitos B circulantes, la causa puede ser un defecto en el gen de la tirosincinasa de Bruton, que causa la agammaglobulinemia ligada al sexo, o bien la causa se puede localizar en una serie de genes que dan lugar a las formas au-

tosómicas recesivas. De estas formas, más infrecuentes que la ligada al sexo, en un 40% de los casos todavía se desconoce la causa molecular.

Tratamiento

Las IFA sintomáticas debido a una defectuosa formación de anticuerpos mediados por IgG se tratan con gammaglobulina intravenosa, cuya dosis y pauta de administración ha de ajustarse en cada paciente^{18,19}. La pauta más frecuente es la

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las hipogammaglobulinemias por deficiencias fundamentalmente de anticuerpos

Inducidas por fármacos	
Antimaláricos	
Captopril	
Carbamezapina	
Glucocorticoides	
Fenclofenaco	
Sales áuricas	
Penicilamina	
Fenitoína	
Sulfasalazina	
Enfermedades genéticas	
Ataxia telangiectasia	
Inmunodeficiencia combinada grave	
Síndrome de hiper IgM (CD40L)	
Deficiencia de transcobalamina II	
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X	
Algunas enfermedades metabólicas	
Anomalías cromosómicas	
Síndrome del cromosoma 18q-	
Monosomía 22	
Trisomía 8	
Trisomía 21	
Enfermedades infecciosas	
Virus de la inmunodeficiencia humana	
Rubéola congénita	
Infección congénita por citomegalovirus	
Infección congénita por <i>Toxoplasma gondii</i>	
Virus de Epstein-Barr	
Tumores	
Leucemia linfática crónica	
Inmunodeficiencia con timoma	
Linfoma no hodgkiniano	
Tumores de células B	
Enfermedades sistémicas	
Hipercatabolismo de las inmunoglobulinas	
Nefrosis	
Quemaduras graves	
Linfangiectasia	
Diarrea grave	

de iniciar el tratamiento con 2 dosis en días consecutivos, y luego continuar con perfusiones cada 3 semanas. La dosis de inicio suele ser de 400 a 500 mg/kg, y posteriormente hay que ajustar tanto la pauta, como la dosis, dependiendo de los valores de IgG sérica en el valle, así como de la respuesta clínica. Las complicaciones respiratorias son las más frecuentes, por este motivo es necesaria una vigilancia continuada de la función respiratoria^{20,21}. En las IFA sintomáticas, debe evitarse las vacunaciones con microorganismos vivos, aunque sean atenuados. Incluso debe evitarse estas vacunaciones en las personas de su entorno, en especial la de poliovirus oral, pero sin que haya inconveniente para vacunarlas por la vía parenteral. No hay ninguna limitación vacunal en las deficiencias aisladas de IgA y la deficiencia de subclases de IgG.

Si bien las IFA son infrecuentes, es esencial su detección y tratamiento inmediatos para evitar la aparición de organopatías. Un diagnóstico temprano y la instauración inmediata de un tratamiento correcto evitan la aparición de gran parte de las complicaciones, aunque no de todas. No parece, por ejemplo, que un tratamiento adecuado y temprano prevenga la aparición de enfermedades autoinmunes. La labor del pediatra es conocer estas enfermedades, ya que en la gran mayoría de los casos la sintomatología comienza en esta edad y también es su labor establecer la sospecha. El diagnóstico y el tratamiento deben de realizarse en unidades especializadas, pero el seguimiento de estos pacientes es un trabajo compartido entre estas unidades y los pediatras.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología
■■ Ensayo clínico controlado

1. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:581-91.
2. Matamoros N, Milá J, Pons de Ves J. Inmunodeficiencias primarias en España. Datos del Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias. REDIP 1980-1999. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:96-100.
3. ●● Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:677-87.
4. Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J. Allergy Clin Immunol*. 2003;111:5571-81.
5. Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Ped Clin North Am*. 2000;47:1225-52.
6. Halliday E, Winkelstein J, Webster ADB. Enteroviral infections in Primary Immunodeficiency (PID): a survey of morbidity and mortality. *J Infect*. 2003;46:1-8.
7. Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood*. 2002;99:2694-702.
8. Mueller N. Overview of the epidemiology of malignancy in immune deficiency. *J Acq Immun Def Synd*. 1999;21:S5-10.
9. Mueller BV, Pizzo PA. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. *J Pediatr*. 1995;126:1-10.
10. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles Ch. IgA deficiency: clinical correlates and response to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol*. 2004;111:93-7.
11. ●● Chapel H. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. *Consensus Panel for the diagnosis and management of Primary Antibody Deficiencies. BMJ*. 1994;308:581-5.
12. Paul ME, Shearer WT. The child who has recurrent infection. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1999;19:423-36.
13. Lodha R, Puranik M, Natchu UCM, et al. Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta Paediatr*. 2002;91:1170-3.
14. Siegrist CA. Infections récidivantes de l'enfant: quel dépistage immunitaire? *Arch Pediatr*. 2001;8:205-10.

15. Wheeler JG, Steiner D. Evaluation of humoral responsiveness in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:304-10.
16. Comans-Britter WM, De Groot R, Van den Beemd R, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr*. 1997;130:388-93.
17. Smith CIE. Disease models for every field. Workshop on the molecular basis of human congenital lymphocyte disorders. *EMBO Reports*. 2002;3:516-20.
18. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immunoglobulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med*. 1991;325:110-7.
19. Eijkout HW, Van de Meer JWM, Kallenberg CGM, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med*. 2001;135:165-74.
20. Rusconi F, Parisi C, Dellapiante RM, et al. Pulmonary and sinus disease in primary humoral immunodeficiencies with chronic productive cough. *Arch Dis Child*. 2003;88:1101-5.
21. Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paed Res Rev*. 2004;Suppl A:S225-83.

Bibliografía recomendada

Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:677-87.

Última de las clasificaciones de inmunodeficiencias primarias, realizadas por el grupo de expertos de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología. Introduce nuevas categorías, como son las deficiencias en la inmunidad innata o los síndromes autoinflamatorios.

Mendoza Noroski L, Sheares WT. Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory. *Clin Immunol Immunopathol*. 1988;86:237-45.

Revisión de dimensiones cortas, pero precisa, respecto a los pasos analíticos a seguir para un diagnóstico rápido y económico de las inmunodeficiencias primarias. Adjunta un algoritmo diagnóstico sencillo.

Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immunoglobulin in immunodeficiency diseases. *N Eng J Med*. 1991;325:110-7.

Revisión clásica sobre el tratamiento con gammaglobulina intravenosa en las inmunodeficiencias primarias. Es una revisión concisa y, aunque tiene ya 14 años, en esta terapéutica mediante la vía intravenosa, el procedimiento ha cambiado muy poco.